

Substàncies que provoquen depressió i altres malalties

## La química del cervell

Els neurotransmissors tenen un paper important en les alteracions mentals. Comprendre'n el mecanisme d'acció pot ajudar a vèncer malalties com la depressió.



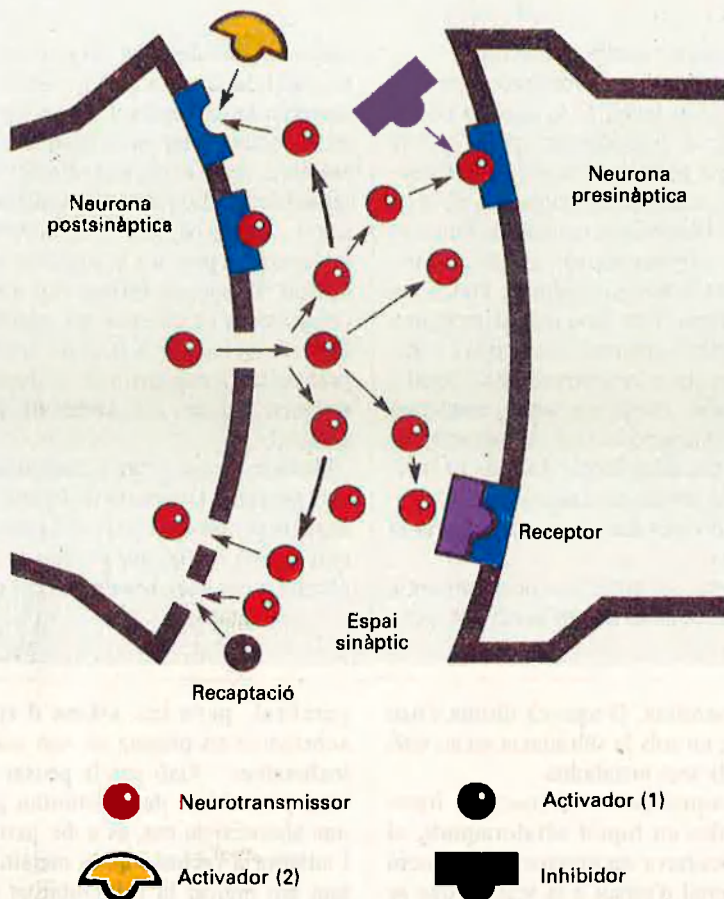
**A**l 1921, el científic Utto Loewi, després d'estimular elèctricament els nervis que es dirigien cap el cor d'una granota, va recollir un fluid a través dels ventricles i el va traslladar al cor d'una altra granota. L'activitat d'aquest segon cor es va veure modificada. El nervi estimulat del primer cor havia alliberat una substància química, i era aquesta, i no una acció directa del nervi, la que va fer canviar l'activitat cardíaca del segon cor.

Aquestes substàncies químiques, con-

gudes com neurotransmissors, són alliberades en les terminacions de les neurones (cèl·lules nervioses) i permeten, no sols transmetre la informació entre les neurones, sinó també entre les neurones i els músculs o entre les neurones i els altres òrgans del nostre cos. És per això que qualsevol alteració, ja sigui per excés o per defecte, dels neurotransmissors alliberats en el punt de sinapsi (contacte entre dues neurones a través del qual es transmet l'impuls nerviós), pot ser el causant de nombrosos problemes en el nostre organisme.

Segons el doctor Enric Alvarez Martínez, metge del servei de psiquiatria de l'Hospital de Sant Pau de Barcelona, "no hi ha cap dubte sobre la influència que aquests compostos químics tenen en les alteracions mentals".

Bon punt alliberats en l'espai sinàptic, els neurotransmissors tenen com a missió exercir la seva funció sobre els receptors que hi ha a la membrana postsinàptica. Aquests receptors són proteïnes que s'uneixen a la substància transmissora i que sembla que estan formats per dos components, un component d'u-



nió, que subjecta el transmissor, i un component d'ionòfor que no es res més que un canal obert en la membrana que permet el pas dels ions quan tingui lloc la unió.

Actualment se sospita que molts neurotransmissors diferents són actius en el sistema nerviós. No obstant, hi ha moltes dificultats per a la identificació d'aquestes substàncies, especialment dins de l'àrea cerebral, on milers de neurones connecten amb altres en reduïts espais de poques micres –mil·lèsimes de mil·límetre–.

No totes les substàncies químiques que es troben al voltant de la neurona poden considerar-se neurotransmissors. Aquests han de reunir unes característiques molt específiques, com ser present en les terminacions de les cèl·lules nervioses, ser alliberats quan es dispara la neurona, aconseguir la mateixa estimulació quan es posa en contacte la substància química amb l'òrgan innervat, ser inactivat per un compost químic o mecanisme de captació en l'espai sinàptic i ser destruïts o inactivats per altres substàncies i per tant bloquejar els efec-

tes de la estimulació nerviosa.

La tecnologia actual no permet satisfer totes aquestes exigències, i és per això que moltes substàncies que se sospita que puguin realitzar funcions neurotransmissores reben el nom de neurotransmissors putatius o suposa

#### PARKINSON I ESQUIZOFRÈNIA

Encara que els criteris esmentats anteriorment per determinar l'existència d'un neurotransmissor no es compleixen en la seva totalitat, els experts estan d'acord a atorgar aquesta categoria a una sèrie de compostos químics que han arribat a dividir en quatre grans grups: catecolamines, indolamines, aminoàcids i neuro-peptidèrgics.

D'entre les catecolamines destaca la dopamina. Es tracta d'un neurotransmissor que es troba íntimament lligat a una gran varietat de patologies. "Una disminució de l'activitat dopaminèrgica als nuclis de la base és la causa de l'aparició de la malaltia de Parkinson. D'altra banda es coneix la implicació de l'excés de dopamina en les esquizofrènies, com

també que una hipoactivitat de la sinapsi dopaminèrgica està relacionada amb l'epilèpsia. Ja no és tan clara la relació entre dopamina i síndrome d'Alzheimer, encara que moltes vegades s'ha intentat relacionar. El mateix passa amb la malaltia bipolar (trastorn maníaco-depressiu) en relació a la serotonina", explica el doctor Enric Àlvarez.

La dopamina es troba principalment en el mesencèfal i en l'escorça cerebral. Les anomenades neurones dopaminèrgiques innerven les estructures límbiques participant per tant en el control de les emocions i de la conducta. És per això que alguns autors la relacionen amb els trastorns afectius.

La noradrenalina, un altre dels neurotransmissors pertanyent al grup de les catecolamines, es troba relacionada amb les depressions. En aquest cas, aquest compost químic actua com un marcador d'estat i no de tret, o sigui, com una substància que canvia en l'organisme tan sols quan s'està malalt. Treballs realitzats pel doctor Jesús García Sevilla, professor de la Universitat del País Basc, conjuntament amb el doctor Enric Àlvarez, sobre els receptors anomenats adenoceptors  $\alpha_2$ , han demostrat que la noradrenalina alliberada en l'espai sinàptic és susceptible de ser recaptada per una proliferació d'aquests receptors que se situen en la terminació de la mateixa neurona. Això crea un dèficit de noradrenalina en l'espai sinàptic i per tant menys possibilitat d'unir-se als receptors de la membrana postsinàptica.

Les neurones noradrenèrgiques es localitzen principalment en l'escorça cerebral, participant en els moviments voluntaris, l'estat d'ànim, la memòria i l'aprenentatge, també es distribueixen per el hipotàlem, el tàlem i el sistema límbic, i influeixen en l'expressió de les emocions i en l'ansietat.

L'últim dels neurotransmissors que pertany al grup de les catecolamines és l'acetilcolina. Es tracta d'una substància íntimament lligada amb els processos de la memòria i molt especialment amb els de gravació i recuperació de la informació. Es coneix la seva relació amb algunes demències com la d'Alzheimer i el Pick, aquesta última molt menys freqüent però molt més agressiva.

L'acetilcolina es troba localitzada especialment en els nuclis de base, encara que també hi ha un sistema de projeccions colinèrgiques cap a l'hipocamp i l'escorça cerebral. Aquest neurotrans-

## El pany i la clau

**E**l 1973 es van descobrir uns receptors específics de la morfina. Els investigadors es van preguntar per què l'organisme tenia receptors específics per a una substància que ell no posseeix. La resposta va venir quan es van descobrir, dos anys més tard, les anomenades encefalines i les endorfines. Aquestes substàncies aturen el missatge dolorós. La morfina és analgèsica perquè té una estructura semblant.

El símil que es sol fer servir per explicar el mecanisme dels neurotransmissors és el del pany i la clau. El neurotransmissor i el receptor han d'encaixar com la clau i el pany. Només d'aquesta forma es manifesten els efectes. Però hi ha substàncies, com la morfina, que tenen una estructura semblant a d'altres i encaixen en el pany. D'aquesta forma,

produïxen els mateixos efectes.

En canvi, trobem substàncies que encaixen en el pany, però que no poden fer-lo girar. Impedeixen, però, que la substància vertadera encaixi en el receptor. D'aquesta forma, bloquegen els seus efectes. S'anomenen inhibidors. Un altre tipus de substàncies són els activadors, que tenen la funció contrària. Poden ser de dos tipus. Uns bloquen els receptors procinàptics —neurona de sortida— i impedeixen que el neurotransmissor torni a ser absorbit. D'aquesta forma, mantenen una concentració elevada de neurotransmissor. Un altra forma d'actuar és estimulant la producció d'aquest neurotransmissor. En tots dos casos, es potencia el seu efecte.

La interacció entre neurotransmissors, substàncies d'estructura semblant, acti-

vadors i inhibidors pot ser molt complexa. Així, la cocaïna sembla estimular la secreció de dopamina. I l'excés de dopamina sembla estar en la base de l'esquizofrènia. Això explicaria símptomes esquizofrènics d'alguns drogaaddictes. En canvi, la degeneració dels receptors de la dopamina provoca la malaltia de Parkinson. D'aquesta forma, cap als anys cinquanta es va observar que alguns malalts d'esquizofrènia tractats amb clorpromacina, antagonista de la dopamina, es veien afectats, més endavant, de Parkinson.

L'estudi de receptors i neurotransmissors pot dur a l'obtenció de fàrmacs molt específics, no sols per problemes psíquics, sinó també per regular la tensió arterial o per tractar malalties del cor.

**X.D.**

missor es troba també localitzat al sistema nerviós perifèric, on realitza un gran paper en les unions neuromusculars del múscul esquelètic. Dins la seva acció en el sistema nerviós central la acetilcolina modula el despertar, el son (en especial la fase REM) i la percepció del dolor.

### LA PISTA DE LA DEPRESSIÓ

La més important i més estudiada de les substàncies químiques que pertanyen al grup de les indolamines és la serotonina, també coneguda com S HT (S-hidroxitriptamina), que es troba íntimament relacionada amb la depressió. Estudis epidemiològics han demostrat que el risc de patir aquesta malaltia és al voltant d'un 10%, encara que alguns investigadors creuen que pot arribar al 30% en grups de població femenina. Es tracta d'un problema amb fortes repercussions socials i que també afecta la vessant assistencial i la de relació, a més de ser la causa més freqüent de suïcidis consumats.

Des de fa més de quinze anys, investigadors de tot Europa, especialment de Suècia i del Regne Unit, estudien els factors biològics de la depressió, o sigui, els canvis químics necessaris perquè apareguin els símptomes d'aquesta malaltia. Moltes de les troballes interessants han estat centrades en els sistemes de neurotransmissió de la noradrenalina

i de la serotina. D'aquesta última s'han estudiat, no sols la substància en si, sinó també els seus metabòlits.

Totes aquestes determinacions foren realitzades en líquid cèfaloraquídi, el que dificultava enormement l'obtenció del material d'estudi a la vegada que es tractava d'una intervenció bastant agressiva per al pacient. No obstant, al 1984, un grup investigador del servei de psiquiatria de l'hospital de Sant Pau de Barcelona i el doctor Francesc Artigas, de la Unitat de Neuroquímica del CSIC, van començar a determinar els nivells de serotonina en plasma com a forma poc agressiva d'intentar diagnosticar la depressió.

"Els primers resultats han mostrat que els pacients afectats d'una malaltia progressiva de tipus endogen o malenconiós no tractats prèviament mostraven un descens important i significatiu de la serotonina plasmàtica i de plaquetes en relació a un grup de control amb individus sans i aparellats segons edat, sexe i pes corporal", comenta el doctor Alvarez. Les plaquetes són utilitzades, per la seva similitud en molts aspectes, com a models perifèrics de neurona de forma que la determinació d'aquestes substàncies constitueix un model plasmàtic del funcionament del sistema serotoninèrgic.

Segons els investigadors, la major part dels pacients van reaccionar positivament en ser tractats amb fàrmacs que augmentaren l'activitat de la serotonina

cerebral, però les xifres d'aquesta substància en plasma es van mantenir inalterables. "Això ens fa pensar que la taxa plasmàtica de serotonina pot ser una alteració de tret, és a dir, permanent i anterior a l'eclosió de la malaltia i per tant pot indicar la vulnerabilitat que es pot patir. Una depressió fins i tot en persones sanes, per exemple familiars de primer grau de pacients depressius", diu el doctor Enric Alvarez.

Actualment es coneix l'existència de diversos aminoàcids que actuen com a neurotransmissors. El més important d'ells és el GABA, o àcid gamma-aminobutíric. Es tracta d'un modulador que actua sobre diferents sistemes. El GABA regula les emocions, el despertar i també participa en els processos de memòria. No està molt clara la seva implicació en el Parkinson, la corea de Huntington i les crisis convulsives.

Els pèptids són el grup de neurotransmissors menys estudiat. Fins ara s'han identificat, en les neurones del encefal, més d'un centenar de pèptids, però cada vegada més sembla que aquets compostos no actuen com a neurotransmissors convencionals, sinó com a neuromoduladors i modifiquen l'acció de la dopamina i la serotonina. Alguns pèptids s'associen a la percepció del dolor i s'ha demostrat que tenen efecte analgèsic.

**Alfred Montserrat Nebot**